GENERAL PHARMACOLOGY

Adverse drug reactions

النهاردة ان شاء الله قبل اخر جزء فى الgeneral باذن الله المرة الجاية هنخلص الgeneral ونبدأ بعد كدة الاوتونوميك

خدنا المرة الى فاتت العنوان الى كنا بنسميه adverse drug action لو فاكرين كدة هى كان معناها undesirable او harmful او unwanted action of the drug وقولنا لو حصل مشكلة مع الدوا يا اما توقف الدوا او تقلل الجرعة او انى اعالج المشكلة الى حصلت

قسمناهم كدة لو فاكرين الى types كدة من حرف الA الى حرف الF

type A كان معناها augmented predictable adverse effect

وكان تحتها بقى احتمال يكون الدوا بيعمل:

side effect او secondary او supersensitivity او over dose او حاجة نسميها cytotoxicity

خلى بالك type B

من الحاجات المهمة اوى فى الامتحانات الى بنسميه bizarre الى هو unpredictable adverse effect وكان فيه احتمالين الدوا ممكن يعملهم:

hypersensitivity الى هية allergy او مشكلة تانية بنسميها idiosyncrasy

الallergy وانواعها اللى هو كان اهم نوع فيهم اسمه type1 الى بنسميه IgE mediated، anaphylactic، immediate

وعرفنا كلمة idiosyncrasy :

اللى هية abnormal unpredictable response بس السبب فيه genetic defect

عرفنا بقى الامثلة بتاعة الfavism والacetyl choline apnea وغيره

كان فى Type بقى اللى كنا بنسميه Type C

اللى هو كان chronic الى هو كان بيتاخد لفترة طويلة بيحصل tolerance و غالبا بيؤدى بعدها الى dependence بانواعها بقى سواءpsychic او physic وممكن الدوا يعمل Iatrogenecity يعنى الدوا هو الى يؤدى لمرض معين

بعد كدة اتكلمنا عن type D

الى قولنا عليه delayed يا اما على شكل tetrogenecity الام الحامل الى ممكن تاخد الدوا اول 3 شهور عمل تشوهات للجنين وقولنا الامثلة المشهورة ان عندنا مثال دوا تاريخى كدة اسمه thialidomide عمل ظاهرة اتشهرت اوى فى تاريخ الفارما انه قلل اوى او منع تكوين الاطراف فى الاجنة حاجة اسمها phocamelia

عندنا مثال tetracyclin بيأثر على النمو بتاع العضم والسنان، والaspirin بيعمل حاجة اسمها cardiac septum defect والدوا المشهور بتاع الصرع اسمه phenytoin بيعمل

cleft palate و hare lip

وقفنا بقى المرة ال فاتت عند

end of uses effectالـ type E

المقصود بالكلام ده ان الدوا هيعمل عرض جانبى فقط لما نعمل
end of dose ده المقصود بكلمة sudden withdrawal of the drug
يعنى كل ماتدى الدوا مفيش مشاكل اوى لكنonce انك عملتwithdrawal يحصل ساعتها adverse effect او end of use

كتاب القسم كاتب امثلة جميلة اوى:

1 - اول مثل كلكو متوقعيته بيعمل ادمان من المرة الى فاتت على tolerance وعمل psychic و physical زى المورفين او الbarbiturate او كحول او ادوية كتير اوى الادوية دى لو عملنا sudden withdrawal بيحصل حاجة كلكو فاكرين اسمها withdrawal symptoms او يقول عليها ال abstinence syndrome ويمكن المرة الى فاتت قولنا ان هى هتبقى اعراضها عكس الدوا يعنى المورفين بيعملanalgesia و euphoria ويقلل ال blood pressure والheart rate ويعمل constipation لو حصل ان انا بقيت مدمن وعملت sudden withdrawal يحصل العكس على طول. يقال عليها end of use عيب مش هيبان غير لما نعملsudden withdrawal

2 - المثال نمرة 2 مثال معتمد على الفسيولوجى الحقيقة ، الطريقة الى بيطلع بيها الكورتيزول وبيطلع منين وبيعمل ايه ، فاكرين حاجة بنسميها hypothalamic-pituitary adrenocortical access

بمعنى ايه بقى ؟؟

عشان يفرز كورتيزول من الadrenal cortex بيبدأ الموضوع الاول بافراز هرمون من ال hypothalamus اسمه CRH الى هو اختصار cortisol releasing hormone او factor ، الهرمون ده بيعمل ايه فى ال hypothalamus ؟؟ بيروح عالpituitary ويخليها تطلع هرمون اسمه androcorticotrophic هرمون ACTH

وظيفته ايه الACTH ده؟؟

انه بيروح على الsuprarenal cortex ويخليها تصنع steroids ،تصنع كورنيزول وتفرزه فى الدم ومن اسمه كدة trophic يعنى منشط او مغذى يعنى هو الى بيزود الvascularity وال size بتاع الadrenal cortex

لما يطلع بقى cortisol من الadrenal cortex وانت فاكر الفرق بين الcortisone وال cortisol

الactive : hydro cortisol مش كدة والcortison ده كان لازم يتحول عن طريق الliver الى hydro cortisol

يعمل ايه الcortisol الى خرج ده ؟؟

يعمل ايه فى الhypothalamus وال pituitary ؟؟

negative feedback صح يعمل inhibition على الCRH وعلى الACTH لحد ما الكورتيزول فى الجسم يتكسر ويبدأ الaxis ده يشتغل مرة تانية.

تعالى تخيل معايا انك بتاخد exogenous steriod ايا كان مشكلته autoimmue disease او bronchial asthma

وبياخد cortisol من بره ال cortisol اللى بره زى اللى جوا بيعمل inhibition على ال axis ده يعنى هيقلل اوى لفراز ال CRH

وبالتالى ال ACTH هيقل و ال endogenous steriod هيقل

و الغده (adrenal cortex) ممكن يحصل فيها شويه ateophy

طيب طول ما انا بدى الكورتيزول اللى من برا خلاص انا بقيت عامل زى suppression على ال endogenous و معتمد تقريبا تماما على ال exogenous steriod لو انا جيت ف العيان ده و عملت sudden

العيان كان بياخد جرعه معينة من الا steriod وقولتله وقفها بقى مرة واحده

كده. كده العيان فى هيبقى عنده steriod العيان ماخادش ال exogenous steriod علشان قولتله يوقفه و فى نفس الوقت ال axis مش شغال ال feedback لسه فى inhibtion فيحصل ما يسمى بال acute addisonian فجاه كده الكورتيزول ف دمه يقل جدا و ممكن يبقى fetal فى بعض الحالات

الحل ايه بقى؟؟

تعمل gradual withdrwal

انا لما بقلل ال exogenous بيبتدى مع الوقت ال endogenous يشتغل شويه شويه تلاقى الadrenal cortex اشتغلت و تطلع steroid

على اخر السنه هنكون جمعنا كل الادويه اللى بتعمل مشاكل لما نعمل sudden withdrawal

3 - المثال الثالث هو worning of existing disease

يعنى عاوز يقولى انت فى مرض انت بتعالجه بدوا لو وقفت الدوا ده فجاه المرض يبقى اوحش من الاول

هقولك المثالين الموجودين ف الكتاب

واحد هقدر اشرحه دلوقتى علشان سهل شويه و التانى خليه لما تاخدوه ف ال A.N.S

A) انتوا عارفين الناس اللى عندها angia pectoris اللى عندهم بحه صدريه الناس دى يبقى عندها مشكله ischemia يعنى ال blood supply للعضلات بتاعه القلب ضعيف شويه فلما يعمل مجهود يجيله الالم بتاعه ال بحه وانا بعالج العيان ده بديله حاجه prophylactic

يعنى اديله دوا مش عشان اضيع الوجع دلوقتى انا معنديش اصلا وجع دلوقتى ولا حاجه هو الوجع بيجى بس لما بعمل مجهود

inbetween ال attacks بتاعه ال angina بحاول ادى دوا prophylactic ادى دوا يقلل احتمالات انه يجيلى بحه صدريه

من اشهر الادويه اللى بتتاخد beta blocker

من اكتر الادويه اللى بستخدمها فى الوقايه من ال بحه هنا فرضا ان شاء الله ان انا ادى beta blocker

ال beta blocker هتيجى كده على beta 1 على القلب و تقفلها

كل ما بدى beta blocker تفتكر بيحصل ايه فى ال number and senstivity of beta receptor

انا بدى blocker يعنى معناها مانع ان ال agonist يوصل لل receptor صح؟

فيحصل ف ال receptor حاجه انت سمعتها اكيد اسمها up regulation يعنى عدد ال beta 1 هيزيد و هيبقى more sensitive for adrenaline and nor adrenaline

طب هى عامله تزيد بس انت مش شايفها مش باين شغلها لانها مقفوله بال beta blocker تبقى هى عامله تعلى و تزيد بس انت مش واخد بالك و محدش عارف انها بتزيد

تعالى بقى وقف ال beta blocker فجاه

كانك عملت ايه ؟؟

هى دى كانت متغطيه كده ال receptor عال تزيد و تبقى more sensitive بس متغطيه بال blocker شيل بقى الغطا مره واحده كده كل ال receptor بقت معرضه لشغل adrenaline and nor adrenaline اشتغل على الخلايا بتاعه القلب و يزود اوى شغلها لدرجه انه ممكن يخلى ال angina اوحش من الاول

ال angina على فكره بتحصل لما يكون شغل القلب اعلى من ال blood supply

لو انا اديت beta blocker و قعدت فتره ادى beta blocker و ال receptor عماله تعلى و تبقى more sensitive و عملت sudden stop for beta دى كلها هتشتغل فى وقت واحد و هتعمل رد فعل عالى اوى على القلب يشتغل بشكل كبير اوى و انا مش قادر اوصله دم اصلا لان انا عندى angina

فيدخل العيان فى angina اكتر من الاول او فى بعض الحالات هيجيله myocardial infraction يعنى جزء من خلايا القلب من عضلات القلب يحصلها necrotic effect

هسالك سؤالين بقى ...

1.how to avoid المشكله دى ولو غلطت و عملتها هتصلح نفسك ازاى اتجنب ازاى انه يحصل angina اوحش من الاول لو انا وقفت ال beta blocker فجاه يبقى المفروض اعمل gradual withdrawl of beta blocker كان بياخد 40ml اخليهم 20-30 وهكذا

وانا بعمل gradual withdrawal ايه اللى بيحصل ؟؟

ال receptor اللى كانت زادت دى هتبدى بقى تتعرض لل agonist شويه شويه ترجع تتظبط و ترجع للعدد الطبيعى بتاعها

افرض بقى انت غلطت و جالك العيان ب angina بسبب ان انت او هو او اى حد وقف ال beta blocker فجاه ؟؟

تديله beta blocker تانى اقفل ال receptor اللى كانت فيها مشكله دى و بعدين اعمل gradual withdrawal يبقى دا المقصود بال worsening of existing disease

المثال بتاعنا ان ال beta blocker بيصلح ال angina او بتمنع ال angina لكن لو استخدمها فتره و بعدين عملت sudden stop هيحصل worsening of existing disease و ساعات كمان بيحصل حاجه اسؤا اسمها myocardial infarction

B) المثال التانى دا الموجود فى نفس السطر دا اسمه clonidine مش هقول عليه حاجه خالص النهارده هناحده بالتفصيل فى ال autonomic يتقال عليه alpha 2 agonist

المهم ان الدوا دا بيعالج hypertension

لقوا ان ال clonidine لو قعدت تستخدمه فتره و عملتsudden stop يحصل حاجه اسمها rebound hypertension

يعنى الضغط اللى كان عالى اتصلح بال clonidine

لو وقفته فجاه الدوا يرجع يعلى اكتر من الاول فبرضه نفس الفكره

ال Clonidine => should be stop gradual، لو غلطت و وقفته فجاه و الضغط علي اووى لازم ارجع اديه تانى و هتعرف ان شاء الله ال mechanism بالتفصيل لان هو معتمد على شغل ال clonidine نفسه هيبقى صعب اننا نشرحه دلوقتى

type F

يمكن قولتلكم قبل كده ان مش كل الكتب متفقين على وجود type f دى هى معناها failure of theraby ان انا ادى دوا و ميجبش نتيجه

ليها احتمالين :

1 - ياما من البدايه خالص الدوا مشتغلش فيسموها primary failure الدوا فشل انه يعمل theraputic effect من اول يوم اديت فيه الدوا.

2 - و فى نوع تانى من ال failure اسمه secondary failure معناها انه اشتغل فتره و بعد كده فقد تاثيره

1 - طب هو ليه بقى بيحصل primary failure هو كتاب القسم مشاها على انها قد تكون genetic يعنى عنده حاجه genetic abnormal زى ال idiosyncrasy فى مشكله فى تكسير الدوا او مشكله فى ال receptor او ال metabolism

الحقيقه ال more logic انه يكون سبب عدم الاستجابه للدوا حاجه اسمها -patho physiological condition او causes

عارفين الناس اللى عندهم سكر عارفين انواع ال diabetes ...باختصار كده فى 2 types

=> type 1 اللى بيجى غالبا ف سن صغيره ويبقى عنده absolute in self deficiency ايا كان السبب بقى beta cell مبيطلعش اسولين خالص و دا علاجه انه ياخد insulin طول عمره

=> type 2 عنده انسولين بس ممكن يكون المشكله فى ال release يعنى الانسولين موجود جوا ال beta cells بس مش عارف يطلع للدم و الغالب ان يكون المشكله فى ال insulin receptor

العيان اللى عنده سكر دا. فى عندنا مجموعه ادويه فى المنهج اسمها insulin secretagogue يعنى هوا بيزود ال release of insulin يعنى علشان يشتغل لازم يكون فى insulin

هل type 1 يتعالج بال insulin secretagogue؟؟

لأ طبعا هيفشل من اول يوم لان type 1 دا أصلا معندوش انسولين يطلع يبقى دا من ضمن الامثله اللى نسميه primary failure

انت أسأت اختيار العيان افتكرت العيان type two و عنده قدره على تصنيع الانسولين طلع معندوش

دا المقصود بال patho-physiological cause

2 - secondary failure زى ما قولتلك استعملنا و بعد كده معدش بيجيب نتيجه اسمها ايه دى tolerance

ياما يكومن حصل drug interaction الدوا كان شغال كويس و اخدت معاه دوا تانى مخلوش يشتغل كويس يعنى الدوا التانى دا منع الامتصاص او الدوا التانى زود التكسير بتاعه فى ال liver خلى ال inhibition اكتر

فيه مثل يمكن معروف اوى فى الطب الناس اللى عندهم hypertension و diabetic العيان اللى عنده hypertension دا حاليا بنعالجه بال diuretics

ابص الاقى ضغطه يتحسن بس دوا السكر معدش شغال لان diuretics يعلى ال blood glucose فبدا يحصل failure

يعنى العيان لما كان بياخد دوا السكر لوحده كانت الدنيا حلوة لما بدا ياخد معاه diuretic لاى سبب لقينا ان دوا السكر معدش يشتغل او ال effect بتاعه عمال يقل يبقى السبب فى كده سبب خاص بال drug interaction

نبدا بقى بحاجه جديده اسمها Dosage of drugs

بيقول عليها ال posology يعنى شويه definition عن الجرعات المشهورة فى الفارما

الجرعه اللى بنسميها therapeutic dose

كلكو تسمعوا مثلا ان فلان بياخد antibiotic----500ml/6 hours الجرعه دى موصوفه لشخص adult سنه مابين 20-60 سنه و male و وزنه 70 kg

يبقى الجرعه اللى اسمها therapeutic dose دى اتعملت عشان ال average ده

اى variation بقى فى ال factors دى نغير الجرعه

فى جرعتين تانين كده ان شاء الله هناخدهم بالتفصيل المره اللى الجايه بس انا هقولك مؤقتا كده معاهم حاجه اسمها loading dose وحاجه اسمها maintenance dose يعنى ايه المقصود بالكلام دا

بردو يمكن سمعنا فى الكلام بتاع ال kinetics على ان انا علشان ابتدى اعالج اى مرض يدوى لازم اول لمستوى البلازما يسموه desired plasma concentration او target plasma concentration او therapeutic concentration بس جرى العرف اننا نسميه CSS اللى هو اختصار steady state concentration عايز اوصل بتركيز الدوا اللى بعالج بيه التركيز دا فى البلازما علشان يبتدى يشتغل

انا عندى طريقتين اقدر اوصل بالدوا لل CSS ان انا ادى جرعه كبيره فى الاول يقولوا عليها initial large dose وسموها فى كتب الفارما loading dose سمعنا الكلمه دى قبل كده مش كده

loading dose دى كانك انت بتملى العيان دوا علشان توصله بسرعه لل CSS فيها ميزة و فيها عيب

- الميزة بتاعها: السرعه

هتوصلنى بسرعه لل CSS تنفع فى حالات الطؤارى لو انا عندى acute heart failure لو عندى infection جامد اوى و عايز ابتدى اعالج ال infection ده بسرعه يبقى ال loading dose دى طريقه كويسه

- عيبها:

بقى انها ممكن توصل لل toxicity ممكن تعدى ال therapeutic level وتوصل لل toxic level بال ات فى السن الكبير

يبقى دا ما يسمى بالloading dose بدى جرعه كبيره فى الاول القصد منها الوصول بسرعه للتركيز # بتاع السيرم

هو انا بعد ما بدى الجرعه الكبيره دى ببطل الدوا خلاص ؟؟

كل يوم بدى جرعه صغيره الهدف منها ان انا احافظ على ال CSS اللى انا وصلتله

اسمى الجرعه دى بقى maintenance

المقصود بيها to maintain the CSS عارف الجرعه دى الحسابات تساوى ايه تساوى الجزء اللى فقد من الدوا فى اليوم يعنى الدوا بيحصله metabolism او excretion او الاتنين فيضيع منه جزء يعوض الجزء دا بجرعه اسمها maintenance dose

- طب الطريقه التانيه علشان اوصل لل CSS هو احنا كلنا لما نيجى نعالج امراض بندى جرعه كبيره اوى و بعدين اكمل بجرعه صغيرة ؟ لا

دا انا ببدا بالجرعه الصغيره ببدا بال maintenance dose يقول للعيان مثلا فى ال digitalis خد قرص كل يوم هنعرف ان شاء الله المره الجايه ان انا بوصل لل concentration steady state بالتدريج هنعرفه بإذن الله بالتفصيل و هنوصل امتى و الكلام دا بس دا المقصود بال maintenance dose ان انا بدات بالجرعه دى و الجرعه الصغيره دى بالتدريج كده على مدى فتره زمنيه معينه وصلتنى لل CSS دى ميزة الطريقه دى

- طب ايه عيبها ؟؟

البطئ بس مش هتفرق معايا لو دا عيان chronic اللى عنده ضغط دا هيقعد طول عمره يتعالج و الامراض المزمنه كلها مش فارق معايا موضوع البطئ دا

- و الميزة اللى فيها: انه غالبا مش هيحصل تسمم...

المكتوب عندنا فى الكتاب بقى اللى هو ال loading dose and maintenance dose هو مكتوب بس مجرد definitions لما نرجع ان شاء الله المره الجايه ناخد اخر جزء فى ال general هتلاقى فيه معادلات و للاسف هنضطر نعرفها ازاى نحسب ال loading dose و ازاى نحسب ال maintenance dose

ال loading dose انتوا عارفين حسبتها

فاكرين المعادله بتاعه {vd} ان انا ادى ال amount او ال dose واشوف ال concentration و احسب و يطلع رقم اسمه vd of the drug انا النهارده بقى عندى ال vd و عندى ال concentration اللى عايز اوصله فاضل ان عايز اجيب ال dose ال amount المطلوبه يبقى ساعتها ال loading dose اللى عايز اوصل بيها لل CSS

هضرب ال vd بتاعه الدوا فى ال CSS

بالمناسبه ال maintenance dose ليها معادله بس خليها المره الجايه

Tm = time interval

اللى هى الزمن بين الجرعه و التانيه. اللى هو خد الدوا كل 6 ساعات

فيه جرعتين كدا ملهومش معنى اوى حاجه اسمها mininal effective dose المقصود بيها اقل جرعه تعمل therapeutic effect

فاكرين حاجه اسمها ED minimum ال dose respone curve دا حاجه تشبه كده. اقل جرعه تدينى response

فيه جرعه تانيه بردو معتقدش انها هتمر عليك تانى اسمها maximum tolerated dose يعنى يمكن تحملها يعنى اقصى جرعه ممكن اديها للعيان من غير ما يبان عليه side effect or adverse effect

الجرعه المهمه بقى و فبها شويه تفاصيل كده اسمها median lethal dose----LD50

---50 دى معناها median لو فاكرين

يعنى ايه lethal --- مميت او قاتل

انا علشان بس اوضحلك الموضوع لما يجوا يعملوا اى دوا جديد و يبتدى يجربوه اول مرحله فى التجارب بتبقى على ال experimental animal بيجربوا الاول مثلا على ال intestine بتاع ال animal على القلب او على uterus بتاع ايه دا اسمه invitro ان انا بجرب الدوا على isolated animal و بعد كده يجربوه على experimental animal معظمها فران

من ضمن الحاجات اللى بعملها فى الابحاث على ال animals ان انا اشوف ال toxicity of the drug عايز اعرف الدوا دا اضراره ايه و بيعملوا حاجه بسيطه جدا بيجبوا مجموعات من الحيوانات

مثلا كل مجموعه فيها عشر فران و كل مجموعه اديها جرعه يعنى مثلا هديها 10 مللى ؛ دى اديها 20؛ دى اديها 40 ؛ 50 ؛ 160 و افضل ازود جرعات كدا زى ما انت عاوز

ازاى بقى احسب ال LD250؟

هى الجرعه اللى تموت 50% من ال experimental animals

the dose which kill 50 % of experimental animals

يعنى كده حقنت النهارده الجرعات دى فى الحيوانات اجى تانى يوم اشوف قد ايه ماتوا

طب هيا مقياس لإيه ال LD 50 دي ؟ يعني لما أقولك إن الدوا ال لسا بنجربه دا X مثلا ال LD50 بتاعته تساوي 500

و دوا تاني ال LD50 بتاعته 100 mg مين فيهم more toxic ؟
ال 100 لأنه سبب الموت بجرعة صغيرة ، يبقي هيا مقياس لما يسمي بال acute drug toxicity مجرد حاجة indication عشان أقارن الأدوية ببعض
طب النقطة نمرة اتنين بقي ال LD50 بحسب بيها حاجة اسمها therapeutic index كنت بحسب بيها زمان ال safety margin (مش مهم)
إيه بقي ال therapuetic index ؟
اقسم ال LD50 علي جرعة تانية اسمها ال ED50
اللي هيا median effective dose و هي الجرعة ال عملت therapeutic effect ف نص الحيوانات.
هقولك مثال بالأرقام:
عندنا 3 أدوية ال LD50 بتاعتهم 100 و ال ED50 بتاعتهم علي الترتيب 10 ، 1 و 50 احسب ال therapeutic index بتاع ال3؟
هتكون بالترتيب ب100 و 10 و2 و دي ratio ملهاش تمييز
مين ال safest و مين ال most toxic ؟
الاول هوا ال Safest عشان النسبة بين الجرعة ال بتعالج و الجرعة ال بتموت كبيرة
و التالت هوا ال most toxic عشان النسبة قليلة
ال 100 دي مجازا تعني إني محتاج أدي 100 ضعف الجرعة عشان يحصل toxicty و لما ال index يطلع 2 يبقي ضعف الجرعة بس تعمل تسمم
يبقي أكيد ال more toxic هوا الأقرب لل1
هل ينفع استخدم دوا ال index بتاعته 1 ؟ معناه ان الجرعة ال بتسمم هيا نفسها ال بتعالج !
يبقي كل ما كان اقرب لل1 كان more toxic وكل م زاد يبقي more safe.
هناخد بعد كدا أدوية ال therapeutic index بتاعها more than 1000 يعني extremely safe مش كدا ؟ محتاجين ندي 1000 ضعف عشان يحصل تسمم !
يبقي عرفت ان ال LD50 دا مقياس للتسمم كل م كان الدوا بيعمل تسمم بجرعة صغيرة يبقي دا toxic
و حسبنا منها حاجة ف الحقيقة مش دقيقة أوي بس مجرد indication للتسمم
أنا بحسب ال therapeutic index بقسم ال LD50 الجرعة ال موتت نص الحيوانات علي ال ED50 الجرعة ال أدت ال effect ف نص العدد
كل م كان الرقم كبير كل م كان Safe و العكس صحيح يعني بيبقي more toxic مع اقترابه لل1
في بقي استعمالات تانية لل LD50 ف الكتاب ، هوا كاتب انها ممكن تديك فكرة عن ال git absorption عايز أعرف الدوا ال بديه بيمتص كويس ولا لأ
ادي جرعات oral و نفس الجرعات iv و احسب ال LD50 بتاعت الاتنين
فهمتوا قصدي ؟ نفس ال عملته المرة ال فاتت بس مرة oral و مرة IV

إمتا أقول الدوا دا امتصاصه كويس أو امتصاصه وحش ؟
في حالة إن الرقمين قريبين من بعض يعني ال بيموت orally قريب من الiv ال بيموت دا معناه إن ال absorption حلو بدليل إن في نسبة كبيرة وصلت و عملت تسمم ،لما يكون الفرق كبير و يكون رقم ال oral أعلي من الiv معناه إن الامتصاص مش كامل ، طبعا دي حاجة ال يعتمد عليها لأننا لسا هنعمل أبحاث بس بتدي indication of the degree of oral absorption صح كدا يا جماعة ؟
يعني سيبك من الLD50 لما دوا يدي تأثير علاجي لما يكون جرعة كبيرة أوي orally و بيدي نفس التأثير بجرعة صغيرة iv يبقي أكيد في مشكلة ف الامتصاص ، هيا نفس الفكرة بس بحسب ال toxic effect بدل ال therapeutic response.
النقطة ال بعد كدا قررنا بعد تشاورات إننا مش هنقولها.قلتها الصبح و عملت جدل كبير جدا
هوا بيتكلم عن ال LD50 بعد يوم و ال LD50 بعد 3 أيام و الفرق بينهم ممكن يدل علي excretion و ال metabolism بتاع الدوا ف الموضوع دا خليه بعد الحصة لأنه ضيع وقت كتير و هوا مش مهم أوي.
الجزء ال بعد كدا بقى إني أقدر أعرف ال toxicty بتاعت الدوا ، لما الدوا يموت الحيوانات باخد ال Liver ، spleen ،bone marrow and kidney
و أعمل pathology و أهعرف سبب الموت يعني أعرف الدوا nephrotoxic و لا hepatotoxic
ف من استخدامات ال LD50 إني أعرف ال cause of toxicity
أخر استعمال ليها حاجة بنسميها ال clinial trials ، احنا عرفنا ان الدوا لما بيتجرب بنبدأ ب animal بنبدأ الأول علي isolated tissues يعني in vitro و بعد كدا ع الحيوانات كاملة in vivo ف بعرف بالتجارب دي ال LD50 و ال therapeutic index
المرحلة التانية إني أجرب الدوا علي بني أدمين volunteers أو عيانين
ب ندي جرعة 0.1 ال LD50 يعني ف البني أدم مش بشغل دماغي هدي جرعة إيه لأ جري العرف إن لو ال LD50 يساوي 100 مثلا هدي البني أدم 10 مج و أعمل نفس الكلام و أزود و أشوف ال response و الكلام دا كله
يبقي دا بالنسبة لاستخدامات ال LD50.
ال Defenition بتاع الtherapeutic index قولنا خلاص واضح ولا لسا ؟
.the ratio between the median dose & the medium effective dose
فاكرين حاجة أسمها ال ED50 فى ال Dose Response curve ؟!
دى حاجة ودى حاجة تانية خالص ، حتى ملهومش علاقة ببعض تقريبا. هما بس تشابه فى الموضوع
هنا كان معناها ايه: ال dose اللى بتدينى 50% من ال maximal response
هناك بقى كان معناها الجرعة اللى بتعالج نص عدد الحيوانات ، يعنى أنا بعملها على tissue أو على animal واحد أو كده وباخد الاحصاء بتاعتى.

الصفحة اللى قبليها اللى هى ص 25 كان فى نقطة امبارح واحد بيتكلم ع ال characteristics of tolerance لو فاكرين فى نقطة هنا قولتلكوا هأجلها لحد أما ناخد ال Therapeutic index فى

اللى هى النقطة نمرة 4 فى ال characteristics of acquiredtolerance

فهو مكتوب ايه بقى فى الحكاية دى ؟

مكتوب ان ال Tolerance may affect the therapeutic dose rather than the toxic dose

أنا عايز بس حد يفسرلى Tolerance معناها ايه ؟ ان الجرعة العادية معادتش تعمل response فبضطر أعلى الجرعات

أنا عشان أخد response معين ، بدل ما كنت باخد response من ال 5mg Morphine بقيت عشان اخد نفس ال response بقيت باخد 50mg أو 100mg

يعنى أضطريت أزود أنهى جرعة ؟ ال Therapeutic صح ، عشان حصل Tolerance

الToxic dose تقريبا مبيحصلش فيها tolerance ،، هتفضل ثابتة.

يعنى أفترض معاك ان البنى ادم العادى بياخد 5mg Morphine الوجع بيخف ، لو أخد 1000 mg يحصله تسمم ويموت

يبقى ال therapeutic index فى البنى ادم العادى بتاع الmorphine قد ايه 1000/5 = 200 صح

العيان بقى اللى tolerant لل morphine ، العيان اللى بقاله فترة بياخد morphine هل لو اديته 5mg هيضيعله الوجع بتاعه ؟ لأ ، هيضطر ياخد مثلا 50 mg عشان ياخد نفس ال response

ال toxic dose متغيرتش ، نفس ال 1000 mg محصلهاش tolerance ، لما أجى أحسب ال therapeutic index دلوقتى يطلع كام ؟ 20

يبقى الدوا ده more toxic ولا less toxic ؟!

ال index بدل ما كان 200 بقى 20 فكأن الدوا بقى more toxic.

هو ده المقصود بالجملة دى بقى ان ال therapeutic index ممكن يقل فى الناس اللى عندهم tolerance ، يعنى حتى لو وصل انهم بياخدوا 500 mg ، طبعا دى صعبة أوى ال double بتاع الجرعة يموته

لكن العادى اللى بياخد 5 mg محتاج 200 ضعف عشان يموته ، فعشان كده كان مكتوب فى الكتاب ان ال tolerance ممكن يأثر على ال therapeutic dose مش على ال toxic dose.

فلما أجى أحسب ال therapeutic index بالأرقام بقى الرقم اللى تحت بقى رقم كبير يبقى محصلة القسمة هيطلع رقم صغير والرقم الصغير فى ال therapeutic index معناها بالنسبالى ان الدوا بقى more toxic… فهمناها يا جماعة؟!.

الجزء اللى جاى بعد كده هو مقياس أحسن من اللى فات لل safety. هو ال therapeutic index ده بيتقاس على ايه ؟ على ال animal صح ؟ أنا مش هجيب بنى أدمين أموت نصهم عشان أشوف ال index بتاع الدوا ايه!!

اللى بيتعمل على البنى أدمين بقى حاجة أسمها therapeutic window ده بقى حاجة clinically أدق وأحسن كتير أوى فى لحكم على ال safety بتاعة ال drug من ال therapeutic index ، بيتعمل ازاى بقى ؟

حاجة زى ال dose response curve اللى كنا بنقول عليه من شوية.

باخد ال plasma conc، وعلى فكرة ال plasma conc وال dose مفيش فرق كبير بينهم أوى الجرعة اللى هاخدها هتتحول او هيبقى مقابل ليها لتركيز معين فى البلازما

المهم أنا باخد ال log plasma conc. وبأشوف ال response مش فى عيان بقى أو فى experimental animal ، لأ بقيسه فى % من البشر بشوف الجرعة الفلانية عالجت كام % من الناس اللى خدوها ، والجرعة التانية أو التركيز التانى عالج قد ايه % من الناس اللى خدوها فبيطلع حاجة شبه أوى ال Dose Response curve. يبقى ده الtherapeutic effect بتاع الدوا

وأعمل نفس الكلام بالجرعات العالية وأشوف الجرعات أو التركيزات اللى عملت Toxicity in%، يعنى الجرعة الفلانية عملت toxic effect فى قد اية (مش لازم يكون موّت على فكرة) من الناس ويطلع curve تانى كده عامل زى ال Dose Response كويس ؟

- يبقى ال curve الأولانى ده كأنى بقيس ال therapeutic effect بتاع الدوا بس بقيسه على أعداد كبيرة أو نسبة مئوية من الناس اللى أخدوه.

- وال curve التانى كأنى بقيس بيه تسمم الدوا« The toxic effect of the drug " وبرده بقيسه بتغيير التركيزات وعلى مستوى % من الناس.

طيب باجى كده وأروح جايب ال minimum therapeutic dose وأروح جايب ال minimum toxic dose ... فاهم قصدى

لو لقيت الفرق اللى ما بينهم فرق كبير كده ، ايه رأيك ؟

يبقى الدوا ده أخباره ايه ؟! ← Safe

لو لقيتهم قريبين من بعض يبقى الفرق بينهم فرق ضيق، ده يقولوا عليه بقى the therapeutiv window ، النافذة بتاعة الأمان بتاع الدوا

كل ما كان الشباك واسع كل ما كان الفرق بين ال therapeutic وال toxic dose كبير ، وكل ما كان قليل كل ما كان فيه احتمال عالى للتسمم.

كتاب القسم راسم كيرفين (2 curves) واحد فيهم ال window ضيق اللى هو على الشمال اللى نمرة A اللى هو Warfarin لما ناخده الترم التانى ان شاء الله فى ال blood ، يمكن أنا قولتلك قبل كده ، دوا مزعج جدا ودوا دايما أنت خايف منه.

خايف يكون تأثيره قليل فيجيبلى جلطة وخايف يزيد شغله فيعملى نزيف رهيب ، ال warfarinه لما تزود الجرعة شوية يحصل toxic effect عشان كده بيبقى فيه حظر شديد جدا ان أنا أعلى جرعات ال warfarin ولازم أعمل متابعة للعيان، هنسمع عن ال prothrombin time وحاجة أسمها INR وغيره.

المثال بقى بتاع ال safe drugs اللى موجود على اليمين
ال penicillin وأنا سألتهم الصبح عن ال penicillin ده من الحاجات. وأنا أكتشفت ان انتوا لسه مخدتوش مايكرو أوى يعنى.
ال penicillin ده ليه ميزة مهمه أوى ، ليه حاجة أسمها selective toxicity لأنه بيشتغل على ال cell wall وده موجود فى البكتيريا ومش موجود فى البنى أدم ، بشكل عمومى كده Penicillin is a safe drug مش بس عشان ليه selective toxicity ، لأ عشان ليه wide therapeutic window. فهمت قصدى ايه ؟!
الفرق بين ال minimum therapeutic dose وال minimum toxic dose فرق كبير أوى فأقدر أعلى جرعات براحتى
لقيت العيان ماخفش من ال penicillin أقدر أديله ضعف الجرعة وأقدر أديله 4 أضعاف الجرعة وأقدر حتى أديله 10 أضعاف الجرعة لأن كل ده مش هيوصلنى لل toxic level أو لل minimum toxic effect
يبقى ال warfarin ده خطر وعرفنا السبب
وال penicillin is a safe drug ده بالنسبة للكلام اللى موجود ،
على فكرة ال curve بص عليه هى بس الخطوط مش واضحة أوى ، يعنى ال therapeutic window هتبقى خط نازل كده من أول حتة therap. Window اللى فوق دى وخط تانى على ال toxic effect ، يبقى المسافة اللى ما بينهم دى هى اللى أسمها Therapeutic window.
أحنا خلصنا كده حتة ال dosology.
اخر حتة بقى فى ال factors affecting أنا عايز أقولك أن بقالنا مثلا 4-3 سنين كده أو أكتر تقريبا مفيش امتحان مفهوش سؤال عن

الـ Factors affecting the dose & action

يعنى أنا لو عملت احصاء كده لو فضيت بكرة ان شاء الله وعملتلكوا احصاء على أسئلة ال general غالبا هلاقى أكتر سؤال بيتكرر هو ده وبعدين وراه
Factors affecting oral absorption ، دول أكتر سؤالين هتلاقيهم موجودين فى أسئلة ال general اللى موجودة فى الأخر فده حاجة من الحاجات الأساسية
بالمناسبة ، السؤال مش بييجى انك تقول all the factors عمره ما هييجى كده لأن أسئلتنا short essay كل سؤال عليه 5 درجات كده حاجة محددة.
من ضمن ال factors اللى محتمل تيجى فى الامتحان ال factor بتاع ال age من الحاجات المهمة أوى هنشرحه ان شاء الله دلوقتى وال factor بتاع ال sex اللى موجود عندنا نمرة 4 وال factor بتاع ال pathological state اللى هو فى صفحة 29 بس ده لا يمنع أن هو يسألك فى أى factor مش كده ؟

أنا بس بقولك ك frequency للأسئلة هما دول أكترحاجات بتيجى:

1) Age •
2) Sex •
3) Pathological state •

4) أنا وصفت الجرعة الـ therapeutic لمين ؟ مين الشخص الى أنا وصفتله الـ therapeutic dose ؟

- Adult (20-60) years
- Male
- 7o Kg

أى Variation تانى بقى محتاج أنى أظبط جرعات.

1) bilological variations

نمرة واحد فى الـ variations اللى ممكن تحصل biological أو يسموها individual variations هتلاحظوها كتير أوى:

عيان ياخد دوا عشان عنده التهاب فى المفاصل ، الدوا المشهور أوى زى الفولتارين بالجرعات العادية يتحسن أوى.

واحد تانى عنده نفس المشكلة وعنده نفس الظروف ياخد نفس الجرعة وميبقاش فيه response ، دى اسمها bilological variations و أعتبر زى ما أحنا بنقول كدة على الـ genetics بتاعة العيان

أخبار الـ enzymes ايه والـ metabolism ايه والـ absorption وكل اللى أنت سمعته قبل كده الى حد ما معتمده على الـ race ، الناس فيكوا اللى هتشتغل باطنة هتعرف ان فيه أدوية مثلا أدوية ضغط بتشتغل على الأوروبيين والأمريكان ومتشتغلش على الأسيويين والأفارقة ، والعكس.

دى حاجة ليها علاقة بالـ race يسموها racial factor

فيه عندنا من ضمن الـ factors اللى بتحدد الـ response بتاع الدوا الـ nutritional state أو مثلا الـ environmental conditions ، كل دى حاجات بقى ممكن تفرق فى الـ response بتاع الدوا.

2) الفاكتور نمرة 2 اللى هو الـ age

أنا عارف خلاص ان أنا حسبت الجرعة للـ dult عايز أعرف بقى السن اللى أصغر من الـ adult ايه أخبار الجرعة بتاعته ؟ اللى بنسميها الـ pediatrics اللى هم الأطفال يعنى ، والناس اللى أكبر من سن الـ 60 فما فوق نعمل ايه فى الجرعة بتاعتهم ؟ اللى أسمها geriastic اللى يسموها جرعة المسنين

طب الـ pediatrics:

عشان أحسب الجرعة بتاعتهم عندنا طرق كتيرة أوى ، أبسط طريقة اللى بيستعملوها كتير أوى دكاترة الأطفال فى الأدوية العادية ان أقيس جرعة الطفل ك% للـ dult dose

- يعنى لو سن الطفل ده شهر --> بياخد 10 % of the adult dose
لو الكبير موصوفله 500 mg ، الطفل أبو شهر ياخد 50 mg
- لو وصل لسن سنة هياخد تقريبا 25% من ال adult dose
- لو وصل 3 سنين ياخد 33% of the adult dose
- وصلنا ل 7 سنين بياخد تقريبا نص الجرعة
- وصلنا ل 12 سنة بياخد 75%

يبقى أنا ببقى عارف جرعة الكبار أو بجيبها من أى مكان وبعمل % ليها ع حسب السن بتاع الطفل.

– لو ال therapeutic window بتاع الدوا صغير ، ال % بتتغير ولا لأ ؟

← لأ ، بس هحتاج طريقة أدق فى الحساب ، يعنى طريقة ال % دى فى الأدوية اللى مفيهاش Toxicity أوى ،، يعنى مفهاش احتمالات أن لو الجرعة عليت تعمل مشكلة

لكن لما أجى مثلا أعالج طفل بـ Cancer chemotherapy مبحسبهاش أبدا بال% فيه طريقة بتاعة ال surface area موجودة ع طول جنبها ، دى طريقة much more accurate لأن دخل فيها ال factor بتاع ال weight وال height ... اللى هى موجودة عندنا تحت لل infants اللى هم أقل من سنتين أو أى طفل لو عايز أحسبله جرعة دقيقة شوية بحسبها بال body surface area.

يعنى بعمل ايه بقى ؟

بجيب ال adult dose وأضربها فى ال surface area بتاعة الطفل مقسومة على ال surface area of the adult

معرفش أنتوا عارفين ازاى نحسب الbody surface area،

هى موجودة الصفحة اللى جاية أن أنا بضرب ال height بال X m الوزن بال Kg وأقسمها على 6 وأخد ال square root بتاعهم

يعنى حسبة مش مهمة أوى بس هو بيطلع فى ال adult رقم (1.73 m2) ده ال average adult surface area

فلما أجى أحسب جرعة الأطفال بحسب جرعة الكبار مضروبة X surface area بتاعة الطفل ، بجيبها من معادلة أو من جدول أو من غيره وبقسمها على رقم ثابت اللى هو 1.73 ودى ع فكرة much more accurate عن طريقة ال %.

الطريقة اللى بعد كده بقى أن أحسب الجرعة according to the age ، معادلة مشهور أوى أسمها(Young formula) Young ده شخص.

كان زمان فى امتحانات الفارما MCQ آخر السنة كان يجيلنا معادلات يعنى يدينى سن الطفل وال adult dose ويقولى أحسب الجرعة على حسب ال Young formula ،

ال Young formula دى سهلة أوى يجيب جرعة الطفل ان أنا آخد ال adult dose وأضربها X سن الطفل بالسنين واقسمها على سن الطفل + 12

هقولك مثل بالأرقام بسيط أوى: ال adult بياخد مثلا 600 mg والطفل عنده مثلا 6 سنين ، تعرف تحسب الجرعة according to Young:

600x6 / 6+12 =200 mg

الجزء التانى اللى بتتسأل فيه بقى هم الأطفال مختلفين عن ال adults فى ايه ؟

يعنى أنت ليه مضطر تغير ال dose فى الأطفال عن ال adults ؟!

- Liver ← HME مش زى الكبار
- Kidney ← وبالتالى مشكلة الـ renal excreation قليلة
- BBB ← more permeable
- Plasma Ptns ← كميتها أقل

الوزن بقى بتاع الطفل ، أنت عارف ان وزن البنى آدم ده عبارة عن 3 حاجات:

- حاجة أسمها lean body weight اللى هو الـ muscles
- و جزء من الوزن عبارة عن Fat
- و جزء عبارة عن fluids ، أنا اللى يهمنى فى الـ body weight دايما هو الـ lean اللى هو العضلات لأن ده المكان اللى فيه Vascularity عالية وده اللى هيوصل الدوا

المية متهمنيش أوى بالذات لو كانت edema ، مية زيادة يعنى

وال fat ميهمنيش خالص:

لا يدخل نهائيا فى الحسابات عشان مفيش vascularity وعشان هو غالبا مفيهوش mechanism of action الدوا يشتغل فيه مفيش receptors ولا فيه enzymes ولا cell membrane ولا فيه أى حاجة الدوا يشتغل عليها ، فيتقال دايما عن ال fat انه inert tissue كأنه نسيج خامل ملهوش أى قيمة فى موضوعنا.

طب بالنسبه بقا للاطفال ، تعالى بص في الكتاب كده.

فرق الكبار عن الاطفال في الميه ايه ؟

يعني ال adults قد ايه من وزنهم ميه ؟ ...60%

الاطفال اكتر من 60 % يعني وزنهم اكتر من 60% عباره عن ميه

ال fat مش كتير اوي ، اقل من ال adult شويه

اللي باقيلي اللي هو lean body weight ده تقريبا اللي بحكم بيه ، يبقى ده فاكتور مهم لكن ميهمنيش اوي ال total body water و ال fat %

- اللي اهم بقى من الكلام بتاع ال body weight والكلام ده ...ال plasma ptns

انا عايز حد يفسرلي لما ال plasma ptns في الاطفال تبقى اقل من ال adult ...تفرق معانا في ايه ؟ أو حتى في الكبار ؟

انا لما بدي دوا ...جزء منه هيبقى bound ملوش قيمه وجزء منه free هو ال active لو ال plasma ptns قليله ال free هيعلى فقد يؤدي الى toxic dose فلازم اقلل الجرعات

يبقى الاطفال عندهم plasma ptns اقل فبالتالي ال free form عندهم اعلى عشان كده محتاج ان اقلل الجرعه شويه

- الفاكتور اللي بعد كده ...BBB

مش well developed مكتوب انه more permeable معناه انه هو لسه مش محكم اوي زي ال adult BBB.

حد عنده دليل ؟ ال sulfa لما خدناها في الكبار معملتش kernecterus

انتو عارفين ال sulfa بتعمل displacement لل bilirubin من على ال plasma ptns

في الكبار يمكن تعمل بس شويه jaundice لكن في الاطفال تعمل مشكله انها تترسب في ال brain لان ال BBB is more permeable

- النقطه التانيه اللي هي ال renal clearance اقل طبعا في الاطفال عن الكبار وكاتب ال aminoglycosides

انا سعيد الحقيقه بهذا الاختيار. اشمعنى ال aminoglycoside

المهم ان انا سعيد مش مهم ليه ال aminoglycosides لان هما نفسهم nephrotoxic

افتكر المحاضره اللي فاتت كده كان من ضمن ال adverse effects بتاعه الادويه حاجه اسمها cytotoxicity وكان مكتوب nephrotoxicity وكان مكتوب المثال ده.

المشكله التانيه ان ال aminoglycosides نفسهم معتمدين ع ال renal clearance

يعني انا بتخلص منهم مش metabolism بتخلص منهم ان انا انزلهم في ال urine زي ماهما فعشان كده هما مقلقين جدا هاديهم في طفل ال kidney function مش حلوه او مش لسه well developed هما نفسهم بيقللوا وظائف الكلى ةمعتمدين في التخلص على ال kidney

فانت لازم ت adjust ال dose كويس اوي لو انا هدي الطفل ده aminoglycosides

- الفاكتور التالت ده سهل بقا HMEs وبردو سر سعادتي اكتملت ان انا لقيت ال chloramphenecol اشمعنى ؟

يعني اشمعنى المثل ده هو المثل الحلو اوي اللي يتقال ، عشان ال chloramphenecol معتمد في التخلص منه على ال conjugation by the liver مش كده ؟

الحاجه الاهم بقا. هو نفسه Hepatic Microsomal Inhibitor ، فلما ادي الطفل اللي ال liver بتاعه مش كويس وهو نفسه هيقلل وظائف الكبد ، يعمل تسمم اللي احنا سميناه قبل كده ال Gray body syndrome

- الفاكتور اللي بعد كده ان الاطفال رد فعلها للأدويه بيختلف من الكبار.

هنسمع ان شاء الله في ال amphitamin في ال ANS.

فاكرين ال amphitamin مش كده ؟ او عدى عليك كده ال amphitamin في ال basic drug وعشان اعالج لازم اخلي ال more acidic ... urine وال amphitamin اللي هو بينعنش ويصحصح وبفرفش وميجوعش وميخلكش تتعب ، بس مشكلته ادمان

ال amphitamin في الكبار واضح انه CNS stimulant مش كده ؟ عمال ينشط ال cerebralcortex وغيره

لقوا ان في الاطفال بالذات اللي عندهم مشكله هقولك عليها ، لما بياخدوا amphitamin بيحصلهم العكس. بيحصلهم sedation يعني يهدى شويه
انت عارف بيستعملوا الامفيتامين في الاطفال معرفش سمعتوا عنها ولا لأ ، حاجه اسمها Attention Deficit Disorders او حاجه اسمها Attention defecit hyperactive disorder
الاطفال اللي عندهم كلمه attention defecit معناها انه مش قادر يركز ، الطفل عنده مشكله في التركيز. تلاقي الطفل بيعمل حاجه ويزهق بسرعه ويعمل حاجه ويسيبها.
ممكن يبقى معاه بس مشكله نقص الانتباه دي وممكن يبقى معاه حركه زياده يسموها hyper kinetic
الطفل ده لقوا ان عنده خلل في ال neurotransmitter في ال brain هي اللي عملاله مشكله الحركه العاليه وعدم الانتباه والكلام ده. ال amphitamin بيصلحها ، بيطلع ماده اسمها Noradrinaline في ال brain نبدأ نزود ال attention نبدأ نخلي الطفل يركز فترات اطول وفي نفس الوقت بتقلل الحركه بتاعته ، بتخليه مهواش hyperactive بالعكس بتعمل فيه نوع من التهدئه بيسموها sedation.
يبقى دي فكره ان الادويه ممكن ال response بتاعها يبقى variable يبقى في الاطفال عكس الكبار حتى
- الفرق الاخير بقا في الاطفال مكتوب ان الاطفال can tolerate some drug than adults عايز يقول ايه ؟
يعني ممكن ازود الجرعه عشان اخد response كويس او يمكن احتمالات التسمم فيهم تبقى اقل شويه. يعني قادرين على تحمل الدوا ...وكتاب القسم كاتب مثالين ال atropine وال digitalis
ال digitalis كل الناس متفقه ان فعلا محتاج في الاطفال اللي عندهم Heart failure جرعه نسبيا عاليه ، اعلى من الادويه التانيه ، يعني مش هدي بقا 10% مثلا ولا 20% لا هادي اعلى شويه ، لا ليها علاقه بالميكانزم بتاع ال digixon على ال enzyme معين يشتغل عليه
ال atropine في عليها خلاف شويه ، في كتب كاتبه ان ال ATROPINE الاطفال ياخدوه وميعملش تأثير اوي عليهم
وفي كتب _بالذات كتب ال TOXOLOGY _ بتقولك بالعكس ان اكتر ناس معرضه للتسمم ال ATROPINE هما ال children اكتر حالات ال atropine poising بتحصل في الاطفال.
طبعا احنا ملتزمين بالكتاب ، يبقى الاتروبين من الحاجات اللي متحوأش اوي في الاطفال. مش كده ؟
لما اجي أعالجه بديله نسبيا جرعه اعلى وزيه بالظبط ال digoxin وزي ما قلتلك قبل كده ده متفق عليه في كل الكتب
غالبا ال Hyper kienetic disorder او ال ADHD بيقل او مع العمر
يعني نادرا واعتقد حتى ان الناس بتوع الامراض العصبيه والكلام ده مبيشفوش حالات

يكون لسه فيها مشكله ال ADHD بعد سن ال 18 مثلا
هو نفسه بيبقى حصل فيه ان مشكله الخلل بتاعه ال NT بتتصلح غالبا. فغالبا مش هادي امفيتامين للناس اللي عندهم ADHD وهما كبار.
ال ADHD بيان بالذات في المدرسه يعني الطفل ده وهو في بيتهم عادي بقى يبقى شقي لما يروح المدرسه ميعرفش يركز ويتهم ان هو فاشل بالرغم انه مش فاشل ولا حاجه أو ان هو غبي او متخلف وهو معندوش أي مشكله.
هو كل مشكلته بس نقص التركيز وده على فكره ليه معامله معينه في الفصل ، يعني ده لازم يقعد في حته لوحده كده بعيد عن أي حاجه تعمله distraction ميقعدش جمب حد ، ميقعدش جمب الشباك. ويبقى قريب من الابله

نبص بقا علي ال geriatrics

ال geriatrics مقصود بيها فوق سن ال 60 مش كده ؟

حساب الجرعه في ال geriatrics سهل اوي

- لو هو من 60 ل 70 ياخد 3/4 جرعه ال adult
- لو عدى ال 70 بقى ياخد 2/3 جرعه ال adult

يبقى الحسبه ابسط كتير او من الحسبه بتاعه ال pediatrics.

معظم مشاكل الكبار بقا جايه منين ؟

- في ال Metabolism وال absorption وال excretion والكلام ده جايه غالبا نتيجه atheroscalerosis ، يعني ان يحصل مشكله في ال blood flow لل intestine تعمل ايه دي ؟ تقلل الامتصاص

بدأ يحصل مشكله في ال bl.flow لل liver. بدأ يقلل ال metabolism
(افتكر بقا ان معظم المشاكل هنا سببها atheroscalerotic changes)

--> طب كتاب القسم كاتب اول ملحوظه كده ان الكبار عندهم اقل motility وعندهم ال blood flow لل intestine اقل وعندهم HCL اقل شويه.
كل ده يؤدي في النهايه الى decreased absorption
يعني الفاكتور الاولاني ده امتصاص سواء كان نتيجه حركه او blood flow او غيره

--> الفاكتور التاني ان ال lean body weight قليل. العضلات مع الوقت بيحصل فيها atrophy او wasting والميه قليله ، ال total body water قليله عن ال adults. وبالتالي يبان كأن ال fat كتير. فاهم الفكره ؟ ...يعني هو مبيتخنش ... الكبار مش بالضروره وزنهم يزيد هي المشكله ان اال muscle والميه قليلين فجزء كبير من وزنه عباره عن دهون.
ايه اخبار بقى الدهون ؟ يعني يتعمل حسابها في الجرعات ؟... لا خالص
عشان كده انا مبديش جرعات كبيره ، لا بالعكس ده انا بقلل الجرعات لان ال fats ملوش أي قيمه في استقبال الدوا

--> الفاكتور التالت ...HME... liver مع السن
فاكرين ال factors affecting HME كان من ضمنها ال age صح ؟
قلنا السن الصغير والكبير يقل معاهم نشاط ال enzymes والحاجه التانيه ال blood supply لل liver بدأ يقل بسبب ال atheroscalerosis ... فقدره الجسم على ال metabolism اقل اكيد من ال adults

--> الفاكتور اللي بعد كده اللي هو الKidney ، ال blood flow للkidney قليل ال GFR بدأ يقل. ولو كان الدوا معتمد على ال tubular secretion مش قادر يكون ال carrier او ال carrier affinity بدأت تقل شويه ، فمش قادر يتخلص من الدوا عن طريق ان هو يعمله active transport

--> النقطه اللى بعد كده، كلكوا عارفين حاجه اسمها postural hypotention او orthostatic hypotention. ايه مشكلته ده ؟

يعني ايه الفسيولوجي وليه مبيحصلش عاده في الناس السلام يعني

انت لما تبقى نايم يبقى ال VR كويس لكن لما بتيجي تقف ، ال gravity هتجمع شويه من ال blood في ال vein خلى ال VR يقل وبالتالي ال COP يقل وال BP يقل. صح ؟

مشكلته ايه بقى ؟ ...ان ال blood flow لل brain هيقل فممكن يحصل fainting.

مشكله الكبار بقا حاجتين ، اولا ان ال reflex اللي بيصلح ال hypotension ده ضعيف ، فاكر حاجه اسمها، ال baroreceptor reflex لما الضغط يقل الـ baroreceptors تحس متجيش تنشط ال sympathetic يرفع ال VC يرفع الضغط ويرجع الدم

مع الوقت ال reflex ده بيبقى بطئ او ضعيف وفي نفس الوقت بقا انت خايف انه يقع.

ودي حاجه ع فكره ياريت تعرفها clinically. بعد كده

يعني انت لو لاقدر الله حصللك postural hypotention ووقعت ...مفيش مشكله يعني ، الكبار بقى لو وقع ال skull يحصله fracture base of the skull ويموت

وقع على ال pelvis يجيله fracture pelvis او neck of femur

خلي بالك من أي دوا يعمل posture hypotention من النهارده افتكر يفضل تجنبه في ال old age عشان ال baroreceptor reflex اللي مش شغال ده وعشان مشكله ان ال fainting ممكن يؤدي الي complications جامده.

ال fainting ممكن يؤدى الى complication جامده

--> الفاكتور الاخير اللى هو بيقولك عليه sensitivity to CNS depressant هتزيد يعنى ال brain ابتدى يحصل فيه atherosclerosis فال brain activity اقل من ال normal.

لو انت اديته دوا بيهدى وظائف المخ يعنى ال morphine مثلا يهبط اوى ال brain activity لانها اصلا اقل من ال normal.

3) الجزء بتاع ال weight

اللى اتقال فى وسط الكلام، اللى يهمك فى الوزن اى؟! ال lean او ال muscle، ال edema متهمنيش وال fat ميهمنيش لانه inert tissue.

كتاب القسم كاتبلك ان فى طريقه تانيه اهم من ال weight بنسميها body surface area ورجع فكرنا بالمعادله.

4) الجزء بتاع ال sex

من الحاجات المهمه فى الاسئله بتهيالى كلكوا وصلتكوا فكره ان ال female بتاخد جرعه اقل من ال male،

A) علشان ال fat كتير وال muscle قليله نسبيا وعندنا فرق فى ال metabolism.

.Estrogen → ↓HME \ testosterone→ ↑HME

B) النقطه نمره 2 من كتر ماهى منطقيه فشكلها غريب شويه ان فى ادويه مبتشتغلش غير فى ال female وكاتب جمبها oxytocic and tocolytic دول بيشتغلوا على uterine smooth muscle.

- ال oxytocics:-> ادويه بتعمل contraction هى متسميه على oxytocin ابسط استعمال ليهم ان انا اعمل induction لل labor او لو انا عاوز اعمل therapeutic abortion.

- ال tocolytics: -> عكسهم relax uterine muscle هنسمع الكلام دا ان شاء الله قريب فى ال ANS.

c) الفرق نمره 3 حالات معينه فى ال female لازم اخلى بالى من الادويه

1. ال menstruation مكتوب avoid aspirin (bleeding).

ال menstruation مشكلتها فى بعض الناس وخاصه ال young female انها بتعمل pain بيبقي فيه spasm of uterus، فبيعمل مغص فظيع دى اسمها dysmenorrhea البنات دول بيحتاجوا مسكن علشان يقلل ال pain ده، ادى اى مسكن يعجبك بس بلاش اسبرين لانه بيضيع ال pain بس مشكلته انه بيزود ال bleeding، استعمل بقا اى non steroid تانى.

2. ال precaution نمره 2 بقا اثناء الحمل، انت لازم تتجنب اى فى الحوامل؟!

اى حاجه معروف انها teratogenic وطبعا دا معروف حسب ال category بتاع الدوا، واى حاجه تعمل oxytocic action لانها بتعمل abortion.

3. اثناء الولاده بقا سمعت عن حاجه اسمها neonatal asphyxia؟!

لما كنا بندى للام اثناء الولاده مورفين كمسكن كان بيعدى ال placental barrier ويعمل inhibition فى ال RC بتاعة ال fetus فيتولد الطفل مفيهوش نفس.

4. اخر حاجه بقا during lactating

هو انهى دوا بينزل ال breast milk كله تقريبا بس اللى هيبقي زياده بقا هو ال fat soluble and basic.

كتاب القسم كاتب avoid تقريبا معظم الادويه، purgatives ادويه الامساك اللى بتفضي ال intestine وال antihistamine وانا شايف ان دول حاجات مش خطر خالص!!

انما الحاجه الخطر حاجه زى ال anticoagulant زى ال warfarin ويعدى مع ال breast milk ممكن يعمل bleeding جامد فى الطفل، او حاجه زى ال tetracycline بتعمل مشاكل فى ال bone and teeth.

فى ال pregnancy مكتوب avoid oxytocics and cathartics دى كلمه حاليا ملهاش اى استعمال فى الطب،

بس دى كانت مجموعه من ال purgative اللى كانت severely irritant كانت بتتاخد زمان

فى علاج الconestipation، كانت بتعمل congestion in pelvis واحتقان فى ال uterus ولو هى menstruating ال bleeding هيزيد اوى، ولو فى حاله حمل يحصل reflex contraction.

علشان كدا ال cathartics كانت بتعمل abortion فى وقت من الاوقات، كانوا بيستغلوها زمان فى الطب الشعبى يعنى لو عاوزين يعملوا اجهاض من غير مايجيبوا دوا يعمل abortionيجيبوا وصفه من العطار علشان تعالج الامساك ويشرب الست الحاجه دى ويحصل abortion.

5) الجزء بتاع ال route of administration سهل اوى

6) تاخد الدوا قبل الاكل ولا بعد الاكل؟!

على حسب اذا كان الدوا irritant يبقي بعد الاكل، لكن القاعده العامه ان الدوا بيتخد على معده فاضيه علشان ميقللش تركيز الدوا، علشان ميبقاش فى مشكله مثلا بين ال protein and L-DOPA.

النقطه التانيه احيانا الدوا يعمل action مختلفه according to the route

اعتقد المثل الوحيد اللى فى المنهج هو MgSo4 بيشتغل بطريقه ال osmosis ويسموه ال saline purgative.

اللى اسمه بالعربي شربة ملح، لما بيتاخد oral بتركيز عالى بيشتغل ك purgative يجمع ميه ويزود ال bulk of gut فيعمل stretch على ال wall ويحصل reflex contraction ويفضي ال GIT من ال stool ، لو اتاخد بجرعه صغيره يعمل حاجه اسمها cholagogue action.

لما بناخد oral بجرعه صغيره يعمل حاجه اسمها cholagogue action

chola ← gall baldder

gogue ← secrete

يعني الدوا ده بيعمل contraction للgall bladder فيخليها تفضي الbile اللي جواها

نفس الدوا لو اتاخد على شكل rectal enema ←حاجه هنسميها في الجنرال اسمها retention enema يعني حقنه شرجيه،بس مش الهدف منها ات انا افضي القولون.ده الهدف منها ان انا اديه كدوا ←كطريقه لامتصاص الادويه

الMgSo4 لما يتاخد على شكل retention enema بيشتغل كdehydrating agent ←يسحب ميه،بيعمل osmotic action،بيسحب ميه و بعد كده بينزل في الurine

فاكر فكره الmannitol؟!هي نفس الفكره.

هو ليه osmotic effect فبتاخد في نفس الحاجه: بيتاخد في حاجه اسمها cerebral edema عشان يقلل الintracranial pressure هتا بيشتغل ك dehydrating agent بس لازم يتاخد كrectal enema

كان زمان بقى بيتاخد IV infusion.

كانوا قالولنا في الفسيولوجي ان الCa+2 والMg+2 عكس بعض على الexcitable tissue،الCa+2 ليه excitatory effect والMg+2

لو اديت MgSo4يقلل نشاط اي excitable tissue، يعني يقلل نشاط الCNS ويقلل نشاط الskeletal muscles والsmooth m والcardiac m
فكان زمان بيتاخد كanticonvulsant يعني بيتاخد في علاج التشنجات
طبعا دلوقتي في ادويه احسن من ده وده معادش بيستخدم
لكن زمان كنت لما احب اضيع التشنجات.انت عارف ان التشنجات ديه نشاط عالي في ال brain.فأنا بقلل النشاط عن طريق ان انا بدي MgSo4 IV

نمره 7 ديه مؤجله للمره الجايه

8) الفاكتور اللي بعد كده psychological factor

لما ييجوا يجربوا دوا بيلجأوا لحاجه اسمها placebo effect.يعني انا مثلا بجرب دوا جديد في علاج الhypertension.شركه الدوا اللي صنعت الماده الفعاله عملت قرص مثلا لونه احمر،ويروحوا في بدايه الاستعمال (لسه الدوا منزلش السوق) يروحوا عاملين نفس القرص شكله هوا هوا بس عباره عن قرص سكر او قرص starch،حاجه inert ملهاش اي pharmacological effect
ويجيبوا عيانين عندهم ضغط يدوهم الدوا الاساسي و مجموعه عيانين تانيين يدوهم الدوا المزيف
ويتدوا يقنعوا العيانين دول ان الدوا ده جديد وحلو وهيجيب نتايج جميله ويشوفوا ال response
ساعات الاقي الناس اللي خدت الدوا المزيف ضغطها قل،يبقى ضغطها قل بسبب pharmacological action؟؟؟!!
لأ.فبيقولوا عليه psychological effect
وساعات يستعملوها في الطب النفسي عند الناس اللي معندهاش مرض عضوي
هي فايدتها ان لو الدوا اللي عندك دوا كويس يبقى المفروض due to its pharmacological action
لو كان في فاكتور سيكولوجيكال يعني لو لقيتا مفيش فرق في النتايج بين المجموعتين فدي مش في صالح الدوا اوي لان معناها ان هو كtherapeutic effect مش قوي اوي،جزء من شغله psychological

9) الحاجه اللي بعد كده يسموها pathological state

كلام سهل اوي

مكتوب ان بعض الادويه مبتشتغلش الا في وجود مرض

الasperine.هقولك انه antipyretic not hypothermic.يعني الasperine يقلل ال high temp. يعني لو عندي fever يرجعها normal،لكن لو انا معنديش حراره عاليه وخدت اسبرين عشان الصداع مش هيقلل الbody temp below normal وهنعرف بالتفاصيل ان شاء الله سببها

نفس الكلام الdigitalis، لو حد فينا جرب ياخد digitalis مش هيحصلو diuretic action، لكن لو فيه heart failure، يعمل diuretic effect وتفسيرها هيبقى في الCOP والRBF وهنعرف الكلام ده ان شاء الله

بقى ان الdose يبقى رد فعلها طبيعي ومتوقع بس بشكل مبالغ فيه
وقلنا الadrenaline اشهر مثل في الناس الي عندهم thyrotoxicosis
وعرفنا السبب يا اما الreceptors فيها supersensitivity او upregulation يا اما مشكله metabolism
هو جه بعد كده ادى مثل تاني اسمه β-blockers في الناس اللي عندهم bronchial asthma
احنا هناخد الكلام ده بعدين بس عاوز اقوللك باختصار كده الsmooth muscles بتاعة bronchi في البني ادم عليها نوعين من الreceptors
receptor اسمه → β2 BD
وreceptor اسمه M غالبا BC → M3
كلنا عندنا كده، ال β2 بيشتغل بالadrenaline فبيوسع، وال M بيشتغل بAch فيقلل الdiameter بتاع الbronchi
يعني وسع الbronchi عندك هو محصله ال 2 واحد بيوسع وواحد بيضيق
لو دلوقتي حد فينا خد β-blocker →هتفضل الβ2وتسيب الM
يعني الbronchi هيحصل فيها شويه narrowing مش هيزعلك اوي، مش هتحس بيه تقريبا
لكن افرض بقا ان العيان ده عنده bronchial asthma يعني العيان بيجيله attacks of spasms في الbronchi وعنده مشكله inflammation وبيكح وصدره بيزيق.لو العيان ده خد β-blocker، يا ترى العيان ده مش هيحس بيها زينا، ولا الbronch تضيق بشكل مبالغ فيه؟؟ تضيق بشكل مبالغ فيه
لان انت قفلت الreceptor اللي بيحاول يوسع الbronchi وسايب اللي بيعمل bronchospasm
هو عايز يقولي ان ال β-blocker ممكن تعمل BC
بس هيبان بشكل مبالغ فيه في الناس اللي عندها bronchial asthma
طب اعالج الbronchial asthma ازاي من اللي انت شايفه ده؟؟
يا اما ادي salbutamol → β2 agonist
يا اما ادي M-antagonist
دول مجموعتين كبار اوي في الbronchial asthma وهي دي الفكره منهم
الpathological condition ممكن تأثر على الkinetics
لو عندي liver disease مش هعرف اكسر الادويه اللي بتعتمد على الliver metabolism
لو عندي renal impairment مش هعرف اتخلص من الادويه المعتمده على الrenal excretion

- المثال الاولاني: achlorhydria

يعني في مشكله في الparietal cells يعني مش قادره تطلع HCL ولا pepsin ولا intrinsic factor، طالما مفيش intrinsic factor يبقى انت مش قادر تمتص Vit B12 اورال فيجي للعيان pernicious anemia

- المثال التاني لو فيه iron deficiency anemia

بيحصل ↑↑ في ال Fe absorption

يعني امتصاص الحديد limited في الnormal، لكن لما يكون عندي نقص في الحديد فامتصاصه بيزيد، بيحصل compensatory increase في الtransport بتاع الحديد

الباقي كله اتعرف

من اول الdrug interactions للاخر جزء منه مؤجل و جزء ملغي